









Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Seitz

Die Auswirkungen einer Ganzkörperbestrahlung auf  
die Lipide der Rattenmilz mit besonderer Berücksichtigung der Fettsäurezusammensetzung.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Martin

aus

Essen

1967

München



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Eberhagen

Dekan: Prof. Dr. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1967





## I N H A L T

|                                                                   | Seite |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG                                                     | 1     |
| Die Lipoide                                                       | 1     |
| Die Fettsäuren                                                    | 1     |
| Ungesättigte Fettsäuren                                           | 1     |
| Fettsäuren u. Bestrahlung                                         | 2     |
| Die Bedeutung der Lipoide für die Zelle                           | 4     |
| Die Lipoide bei der Strahlenkrankheit                             | 5     |
| Die Milz bei Bestrahlung                                          | 6     |
| B. PROBLEMSTELLUNG u. ZIELSETZUNG                                 | 8     |
| C. METHODIK                                                       | 11    |
| Tiere                                                             | 11    |
| Bestrahlung                                                       | 11    |
| Gewinnung u. Aufarbeitung der Organe                              | 11    |
| Die Extraktion der Lipoide                                        | 12    |
| Quantitative Bestimmung der Gesamtlipoide                         | 13    |
| Umesterung mit methanolischer Schwefelsäure                       | 13    |
| Mikroextraktion der Fettsäure-Methylester                         | 13    |
| Reinigung der Fettsäure-Methylester mittels Säulenchromatographie | 14    |
| Dünnschichtchromatographie                                        | 16    |
| Gaschromatographische Bestimmung der Fettsäure-Methylester        | 16    |
| Hydrierung der Fettsäure-Methylester                              | 17    |
| Auswertung der Chromatogramme                                     | 18    |
| D. ERGEBNISSE                                                     | 19    |
| E. DISKUSSION der ERGEBNISSE                                      | 40    |
| F. ZUSAMMENFASSUNG                                                | 43    |
| G. LITERATUR                                                      | 45    |



## A. E I N L E I T U N G

Die Lipoide: Lipoide (Lipide) nennt man eine Gruppe natürlich vorkommender Verbindungen, deren gemeinsames Kennzeichen das charakteristische Löslichkeitsverhalten gegenüber Wasser und wässrigen Lösungen auf der einen und gegenüber Fettlösungsmitteln auf der anderen Seite ist. Sie sind unterteilbar in die Mono-, Di- und Triglyceride, die Glycerophosphatide, die Sphingolipoide, die Wachse und die Sterine als bekannteste Lipoidgruppen. Die meisten dieser Verbindungen besitzen wesentliche Bedeutung beim Aufbau und der Funktion des lebenden Organismus (KLENK 1951, DEUEL 1951-57, LOVERN 1955).

Die Fettsäuren: Die Fettsäuren, zu den wesentlichen Bestandteilen der Lipoide gehörend, sind aliphatische Monocarbonsäuren gesättigter und ungesättigter Natur, die hauptsächlich unverzweigt vorkommen. Sie besitzen zumeist eine gerade Zahl von C-Atomen, da sie aus  $C_2$ -Einheiten, nämlich aktivierten Essigsäureresten, aufgebaut werden (LYNEN 1959, KAPLAN 1946). Über diese  $C_2$ -Einheiten ist der Fettstoffwechsel eng mit dem Stoffwechsel der Kohlehydrate und des Eiweisses verknüpft (GREENBERG 1961).

### Ungesättigte Fettsäuren:

a) Einfach ungesättigte Fettsäuren: Einfach ungesättigte Fettsäuren, d.h. Fettsäuren mit nur einer Doppelbindung, können im tierischen Organismus aus den entsprechenden gesättigten Fettsäuren gebildet werden, so zum Beispiel Ölsäure durch Dehydrierung der Stearinsäure (BERNHARD 1946). Sie werden im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert.

b) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, also Fettsäuren mit mehreren Doppelbindungen, -sie

werden auch Polyensäuren genannt - haben für die tierische Ernährung große Bedeutung. Da die Polyensäuren im Organismus der Tiere (Mensch, Ratte u.a.) nicht aufgebaut werden können, sind sie "essentiell" (SINCLAIR 1958), sie müssen also mit der Nahrung zugeführt werden. Die für die Warmblütler wichtigsten essentiellen Fettsäuren sind die Linolsäure ( $C_{18}, \text{cis } \Delta 9,12$ ) und die Arachidonsäure ( $C_{20}, \text{cis } \Delta 5, 8, 11, 14$ ). Linolsäure dient zusammen mit der Linolensäure als Ausgangsmaterial für die Bildung hochungesättigter Fettsäuren, wie KLENK 1952 bei seinen Versuchen mit markiertem Acetat nachwies. Fettfrei ernährte Ratten zeigen nach einiger Zeit Wachstumsverlangsamung, ringförmige Einkerbungen am Schwanz, Nekrose der Schwanzspitze, Hautveränderungen und, bei weiblichen Tieren, Störungen im Genitalcyclus, also schwere Schädigungen, die zum Tode der Tiere führen und durch die Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren - am wirksamsten erwies sich die Arachidonsäure - wieder rückgängig gemacht werden können (BURR 1942).

Der Grund für die große Bedeutung der Polyensäuren in der tierischen Ernährung liegt wohl im Aufbau ihrer Moleküle: Durch die jeweils durch 2 C-C-Bindungen getrennten, "isolierten" Doppelbindungen in all-cis Stellung erhält das Fettsäuremolekül eine große Reaktionsfähigkeit, eine Eigenschaft, welche es befähigt, aktiv an den chemischen Reaktionen des Stoffwechsels teilzunehmen.

Fettsäuren und Bestrahlung: Während gesättigte Fettsäuren erst bei hohen Strahlendosen durch oxydative Spaltung von C-C-Bindungen der Kohlenstoffkette verändert werden (TÄUFEL 1960) - es entstehen dabei niedermolekulare Carbonylverbindungen - , gelingt eine Veränderung der ungesättigten Fettsäuren schon bei kleinen und mittleren Dosen. So wies

MEAD 1952 auf eine intramolekulare Umlagerung der isolierten Doppelbindungen in der Linolsäure (in wässriger Lösung) zu konjugierten Doppelbindungen ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ) bei Bestrahlung mit 500r hin. LÜCK und KOHN berichteten 1961 von der Spaltung mittelständiger, sich in Nachbarschaft von Doppelbindungen befindlicher C-C-Bindungen mittels Kathodenstrahlen der Dosis von 100 Mrad. Cis-trans Isomerien nach Bestrahlung von Ölsäure mit Kathodenstrahlen fanden 1958 PROCTOR und Mitarbeiter.

Bei anderen in vitro-Versuchen wurde festgestellt, daß bei Bestrahlung ungesättigter Fettsäuren in wässriger, sauerstoffhaltiger Lösung, in Abhängigkeit von der Zahl der Doppelbindungen, durch Autoxydation Lipoperoxyde entstehen (EBERHAGEN, KLEMPAY und ZÖLLNER 1965). Da Verbindungen dieser Art im tierischen Organismus toxisch wirken (ZHURAVLEV 1961) und bei bestrahlten Mäusen und Ratten auch in erhöhtem Maße nachweisbar waren (HORGAN, PHILPOT und Mitarbeiter 1957, BARBER 1963, ZHULANOVA 1962), besteht die Möglichkeit, daß diese strahleninduzierte Erhöhung der Lipoperoxydkonzentration eventuell an der Auslösung der Symptome der Strahlenkrankheit beteiligt ist. Lipoperoxyde können einmal den Organismus durch ihre Toxizität direkt schädigen, andererseits verursacht ihre Bildung eine Verminderung der für die Lebensfähigkeit der Zellen unentbehrlichen mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

Die deutlichsten Konzentrationsveränderungen bei der in vitro Bestrahlung ungesättigter Fettsäuren zeigte nach WILBUR (1949) die Linolensäure, darauf folgten die Arachidon- und die Linolsäure, während die Bestrahlung bei der Ölsäure nahezu keinen Effekt zeigte.

All diese strahlenbedingten Veränderungen der Fettsäuren lassen sich als Folge komplizierter radiochemischer

Reaktionsketten verstehen (ERRERA und FORSSBERG 1960). Die der primären Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie folgenden Reaktionen - man unterscheidet dabei nacheinander eine physikalische, eine physikochemische, eine chemische und bei in vivo-Versuchen eine biologische Phase - erzeugen letztlich durch die Reaktion instabiler chemischer Primärprodukte (Radikale und Ionen) mit benachbarten Molekülen veränderte, stabile Verbindungen. Diese treten dann in der biologischen Phase mit den biologischen Systemen in Verbindung, deren Eigenschaften sie dabei ändern können. Bei in vivo-Versuchen ist dieser Bestrahlungseffekt erst einige Zeit nach der Bestrahlung zu verifizieren: Die oben angeführten Phasen müssen erst durchlaufen werden. Die letztlich erkennbaren Strahleneffekte kommen durch die mit den Veränderungen der biologischen Systeme verbundenen Funktionsausfälle und die einsetzenden degenerativen und regenerativen Vorgänge in den Geweben zustande.

Die Bedeutung der Lipide für die Zelle: Die Erforschung der Veränderungen, denen die Lipide unter der Einwirkung ionisierender Strahlen unterworfen sind, wurde erst in neuerer Zeit intensiviert. Dieses geschah nicht nur deshalb, weil die Strahlen und alle mit ihnen zusammenhängenden Probleme in unseren Tagen immer mehr an Bedeutung gewinnen und in allen ihren Auswirkungen auf biologische Systeme untersucht werden müssen. Auch die Lipide sind, nachdem man sie zunächst nur für träge reagierende Reservestoffe des Energiestoffwechsels und Strukturbestandteile bestimmter Gewebe gehalten hatte, interessanter geworden, seit man weiß, daß sie bedeutende Funktionen beim Aufbau von Zellbestandteilen besitzen.

Zellmembranen und subzelluläre membranartige Strukturen enthalten Lipide, vor allem Phosphatide, die am Aufbau einer

Protein-Lipoid-Doppelschicht beteiligt sind (ANSELL und HAWTHORNE 1964). Diese Zellbestandteile dienen aber nicht nur der Unterteilung der Zelle in einzelne "Abteilungen", auch zur Energieübertragung innerhalb bestimmter Enzymsysteme ist ein intakter Lipoidanteil erforderlich. So hat GREEN 1959 nachgewiesen, daß Mitochondrienbruchstücke, "Elektronentransport-Partikel", wie er sie nennt, neben anderen Bestandteilen, so z.B. Cytochromen, Lipoproteine enthalten. Durch diese Einschaltung in das sich in den Mitochondrien befindliche elektronenübertragende System der Atmungskette sind die Lipide also auch am Aufbau energiereicher Verbindungen beteiligt.

Die Lipide bei der Strahlenkrankheit: Aber auch klinische Erfahrungen rückten die Lipide mehr in den Vordergrund. Es zeigte sich nämlich bei der Behandlung der Strahlenkrankheit und bei Versuchen, ihr vorzubeugen, eine günstige Wirkung nach der Gabe von ungesättigten Fettsäuren (GREGL 1961). Ein ausreichend - also auch mit essentiellen Fettsäuren ausreichend-ernährter Organismus läßt weniger durch Bestrahlung hervorgerufene Symptome erkennen als ein hungernder. Auf Grund solcher Beobachtungen vorgenommene Versuche mit mit Linolsäure gefütterten Ratten zeigten, daß die Strahlenresistenz dieser Tiere gegenüber normalgefütterten zunahm. Junge Mäuse, die vor und nach Ganzkörperbestrahlung von 625 r Olivenöl appliziert bekamen, zeigten gegenüber unbehandelten Tieren eine höhere Überlebensrate mit beschleunigter Regeneration vor allem der hämopoetischen Organe (MASGOOD und ASHIKAWA 1962). Diese Befunde widersprechen allerdings den Beobachtungen De BY's (1962), der bei Versuchen an strahlenkranken Mäusen durch Injektion von ungesättigten Fettsäuren toxische Effekte erzielte und deshalb vor der Anwendung ungesättigter Fett-

säuren bei der Strahlenkrankheit warnte.

Russische Autoren sahen 1960 bei therapeutisch mit Radium bestrahlten Patienten einen Abfall des Gesamtfettspiegels des Blutserums, wobei vor allem das Absinken der ungesättigten Fettsäuren im Vordergrund stand. Nach Beendigung der Behandlung kam es wieder zur Normalisierung der Werte (NIKOLSKY und Mitarbeiter 1960). Diese Ergebnisse stehen etwas im Gegensatz zu den Befunden von ENTENMAN und Mitarbeiter, die 1955 einen Anstieg von Serumlipoiden bei der Bestrahlung von Kaninchen, Ratten, Mäusen, Hunden und Meerschweinchen festgestellt hatten. Auch BHATT und Mitarbeiter wiesen 1960 ein Ansteigen der Gesamtblutlipoide der Ratte nach einer Ganzkörperbestrahlung (800r) nach, WIEDERMANN (1958) fand Entsprechendes bei der Bestrahlung von Kaninchen.

Es ist verständlich, daß auf Grund all dieser Erkenntnisse das Interesse an den Lipoiden und an ihren Reaktionen auf äußerliche Einflüsse, insbesondere auf ionisierende Strahlen, gewachsen ist.

Die Milz bei Bestrahlung: Der Milz kommt bei der Beurteilung von strahlenbedingten Veränderungen im lebenden Organismus insofern eine große Bedeutung zu, als es sich gezeigt hat, daß Beziehungen zwischen ihrem Vorhandensein und der Strahlenempfindlichkeit des Körpers bestehen. Ratten, deren Milzen ektomiert oder durch Gabe von Äthylpalmitat ausgeschaltet wurden, zeigten eine längere Überlebenszeit nach Ganzkörperbestrahlung als solche mit funktionstüchtiger Milz. In anderen Untersuchungen zeigte sich ein starker Anstieg an toxisch wirkenden Peroxyden in der Milz bei mit 1000 r ganzkörperbestrahlten Ratten (COSTACHEL 1962). So scheint der Milz eine bedeutende Funktion bei der Reaktion des tierischen Organismus auf die Strahleneinwirkung zuzukommen.

Histopathologische Veränderungen an der Kaninchenmilz nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung mit einer  $LD_{50}$  teilt MURRAY (1948) in 4 Stadien ein:

1. Stadium: 1 bis 3 Stunden nach Bestrahlungsende beobachtet man eine Phase des Zellzerfalls mit Auflösung fast aller Lymphozyten, die mit einem pyknotischen Kernzerfall beginnt.
2. Stadium: 3 bis 17 Stunden nach Bestrahlungsende tritt Phagozytose der zerstörten Zellen ein. Die Retikulumzellen nehmen zu, das Organ ist im ganzen verkleinert.
3. Stadium: In der Woche nach der Bestrahlung herrscht eine Phase der relativen Inaktivität mit weiterer Vorherrschaft der Retikulumzellen und sporadischen Regenerationsversuchen vor. Darauf folgt im
4. Stadium die Regeneration mit starker Zellproliferation (vor allem der Lymphozyten). Diese Phase dauert 3 bis 4 Wochen.

## B. PROBLEMSTELLUNG und ZIEL - SETZUNG.

An den Reaktionen des tierischen Organismus auf eine Ganzkörperbestrahlung hin hat die Milz einen bedeutenden Anteil. Darauf weist die durch Bestrahlung hervorgerufene Verkleinerung des Organes mit den histologisch fassbaren Veränderungen hin und die Tatsache, daß die Milz die Erscheinungen des Strahlensyndroms verstärkt (MURRAY 1948). Will man die Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit vom Vorhandensein der Milz erklären, so bieten sich zwei Möglichkeiten an:

a) Die Milz als Filter, als Reinigungsorgan des Blutes, fördert - etwa ähnlich ihrer Funktion bei hämolytischen Anaemien - den raschen Zerfall von Blutbestandteilen, die durch den Strahleninsult verändert und damit zerfallsbereiter geworden sind. Diese toxischen Zerfallsprodukte können dadurch rasch zunehmen und sich krankmachend auswirken, während beim Fehlen der Milzfunktion ihr Anstieg protrahierter vor sich geht, sodaß dem Organ genügend Zeit zur Beseitigung der entstehenden Giftstoffe durch Abbau und Eliminierung bleibt.

b) Die Milz selbst wird in ihren biologischen Systemen in besonderem Maße betroffen. Die Bestrahlung führt zum massiven Untergang des Gewebes und die dadurch freiwerdenden toxischen Stoffe sind an der Auslösung des Strahlensyndroms beteiligt.

Sehr wahrscheinlich bedingen beide Mechanismen gemeinsam die besondere Rolle der Milz bei der Ausbildung der Strahlenkrankheit. Es stellt sich damit u.a. die Frage, in welcher Weise auch die Lipotide von den Veränderungen betrof-

fen sind. Zeigen die Fettsäuren, als wesentliche Bestandteile der Lipide, insbesondere die wegen ihres Aufbaues so reaktionsfreudigen ungesättigten Fettsäuren eine Veränderung ihrer Zusammensetzung oder ihrer Konzentration ?

Die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels der Milz durch Strahlen wurde bisher vor allem mit der Isotopenmethode untersucht (BERNHARD 1954). Es handelte sich bei diesen Untersuchungen meist nur um die Feststellung, in wie weit eine Bestrahlung Veränderungen bei der Synthese einzelner Lipide hervorruft. Einen Überblick über einige Untersuchungsergebnisse an den Lipiden der Milz und anderer Organe gibt ERRERA (1957).

Danach stellten HEVESY und DREYFUS 1952 Untersuchungen über den Einbau von  $C^{14}$ -markiertem Acetat in die Lipide verschiedener Organe der Maus an. Während der ersten 90 Minuten nach der Bestrahlung zeigte sich ein Ansteigen der spezifischen Aktivität der Lipide im Gehirn, nur sehr geringe Veränderungen an den anderen Organen, und in Leber und Milz dagegen ein verringerter C-Einbau. 80 bis 120 Stunden nach der Bestrahlung mit 700 r fand CORNATZER 1954 einen leicht verminderten Einbau radioaktiv markierten Phosphors in die Lipide der Mäusemilz, während dagegen LEE und Mitarbeiter 1962 einen erhöhten Einbau von  $P^{32}$  in die Phospholipide der Mäusemilz nachwiesen. Nach LUTWAK-MANN (1952) zeigte sich in Milz und Knochenmark von Mäusen in den ersten 6 Stunden nach der Gabe von 300 bis 800 r eine Erniedrigung des Lipidphosphors, welche sich bei niedrigen Strahlendosen nach einigen Tagen wieder ausglich, nicht aber nach höheren Dosen.

ERRERA kommt in seiner Übersicht bei einer kritischen Wertung der Einzelbefunde zu dem Schluss, daß im Allgemeinen eine Bestrahlung die Lipidsynthese in den Organen nicht

einzuschränken scheint, ja sie eher anregt, eventuell als Resultat einer Hypophysen-Nebennieren-Überfunktion.

Wie nun die Lipoide der Rattenmilz auf eine Ganzkörperbestrahlung reagieren und welchen Veränderungen die Zusammensetzung ihrer Hauptbestandteile, der Fettsäuren, dabei unterworfen sind: Das zu untersuchen ist die Aufgabe vorliegender Arbeit.

### C. M E T H O D I K

Tiere: Die Versuche wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 225 Gramm durchgeführt; die Tiere wurden 14 Tage vor Versuchsbeginn einheitlich mit Latz-Futter und Wasser ad libitum ernährt.

Bestrahlung: Zur Bestrahlung wurden jeweils 2 Tiere in einen in 2 Fächer aufgeteilten Plexiglaskasten gebracht. Einige Löcher in den Wänden des Kastens gewährleisteten ausreichenden Luftzutritt; durch verstellbare Leisten konnten die Fächer der Körpergrösse der Tiere angepasst werden.

Die Ganzkörperbestrahlung erfolgte mit einer Strahlendosis von 1500 r mittels eines Röntgengerätes zur Tiefentherapie der Firma Siemens unter folgenden Bedingungen: 200 kV, 20 mA, 3mm Aluminiumfilter, Fokus-Herd-Abstand (FHA) = 15 cm. Zur simultanen Messung der Strahlenmenge wurde eine Fingergutionisationskammer (Siemens) verwandt. Die gewünschte Dosis von 1500 r konnte in etwa 4 Minuten erreicht werden.

Die Kontrolltiere wurden einer Scheinbestrahlung ausgesetzt.

Gewinnung und Aufarbeitung der Organe: 1/2 Stunde, bzw. 3, 6, 12, 24, und 48 Stunden nach Bestrahlungsende wurden je 5 Tiere mit Äther narkotisiert und nach Eröffnung des Bauchbrustraumes durch Eröffnen des Herzmuskels getötet. Das Blut wurde aufgefangen, Herz, Nieren, Leber und Milz herauspräpariert, sofort anschließend gewogen (= Frischgewicht) und bis zur weiteren Aufarbeitung bei etwa 0°C im Eisschrank gelagert. Die erwähnten Organe wurden auch von den Tieren gewonnen, die nach ungefähr 60 Stunden unter den Zeichen

einer hämorrhagischen Diarrhoe verendet waren. Die Kontrolltiere wurden 2 Stunden nach der Scheinbestrahlung getötet. Die vom anhaftenden Fettgewebe des Netzes sorgfältig befreiten Milzen wurden mit einem Potter-Elvehjem-Homogenisator zu einem Brei verrieben.

Die Extraktion der Lipoide: Die Extraktion der Lipoide aus dem Organbrei wurde nach der von FOLCH, LEE und STANLEY angegebenen Methode vorgenommen. Dazu wurde ein Gemisch von Chloroform und Methanol im Verhältnis 2:1 verwandt. Der Milzbrei wurde unter vorsichtigem Schütteln langsam in einen mit diesem Chloroform-Methanol-Gemisch gefüllten Rundkolben getropft. Der im Homogenisator verbliebene Rest wurde mit einigen ml des Gemisches ausgespült und ebenfalls in den Rundkolben gegeben. Es kam zu einem flockigen Niederschlag. Das Mischungsverhältnis Milzbrei zu Chloroform-Methanol-Gemisch war 1:20.

Nach 12stündigem Stehen wurde der Extrakt durch ein schnell laufendes Faltenfilter (Schleicher und Schüll) vom Rückstand abfiltriert und der Geweberückstand mit Lösungsmittel nachgespült. Der Rückstand wurde 4 Stunden bei 120°C im Brutschrank getrocknet, danach gewogen (= Geweberückstand nach Extraktion) und verworfen.

Zur Reinigung des Extraktes von wasserlöslichen, nicht-lipoiden Stoffen wurde nun die monphasische Lösung des Chloroform-Methanol-Gemisches durch Zugabe von 4 ml Aq.dest. unter kräftigem Schütteln in ein diphasisches System übergeführt. Nach der Phasentrennung wurde die obere wässrige Phase vorsichtig abgesaugt. Der verbliebene Rest wurde mit einigen ml künstlicher oberer Phase verdünnt und wieder abgezogen. Die so gewonnene obere Phase wurde im Rotationsverdampfer zur Trocknung gebracht und der Rückstand gewogen

(= wasserlösliche Extraktstoffe). Die die Lipide enthaltende untere Phase wurde in einen Rundkolben überföhrt und im Rotationsverdampfer bei einem durch eine Wasserstrahlpumpe erzeugten Vakuum und einer Wasserbadtemperatur von etwa 30°C eingedampft.

Quantitative Bestimmung der Gesamtlipide: Der Verdampfungsrückstand der unteren Polch-Phase wurde nun in Chloroform gelöst und in ein gekennzeichnetes, gewogenes Zentrifugenröhrchen mit NS-Schliff überföhrt. Nach erneutem Eindampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer und nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid wurde das Gewicht der Gesamtlipide festgestellt.

Umesterung mit methanolischer Schwefelsäure: Zur Abspaltung und Gewinnung der Fettsäuren aus den komplexen Lipiden wurden die Gesamtlipide mit methanolischer Schwefelsäure behandelt. Das hierzu verwendete Reagenz wurde vor Gebrauch jeweils durch vorsichtiges Eintropfen von 1 ml konzentrierter Schwefelsäure p.a. in 30 ml H<sub>2</sub>O-freies Methanol p.a. frisch hergestellt und zu den Gesamtlipiden in 20-fachem Überschuss (g/g) in das Zentrifugenglas gegeben. Zusammen mit einigen Körnchen fein zerstoßener Siedesteinchen und nach Aufsetzen eines Rückflusskühlers wurde der Inhalt des Röhrchens dann 90 Minuten lang im Glycerinbad auf 75°C erhitzt.

Mikroextraktion der Fettsäure-Methylester: Die entstandenen Fettsäure-Methylester wurden mittels einer Mikroextraktion aus dem Reaktionsgemisch gewonnen. Dazu wurden 2 ml einer frisch zubereiteten 1:1-Mischung (v/v) aus Petroläther und peroxydfreiem Äther und 2 ml Aq.dest. in das Zentrifugen-

röhrchen gebracht. Zur Verhinderung einer Oxydation der Fettsäure-Methylester wurde der Sauerstoff durch Einleiten eines geringen Stickstoffstromes mittels einer aufgesetzten Einleitungshaube aus dem Zentrifugenglas verdrängt. Um einem Verlust an Lösungsmittel durch Abblasen vorzubeugen, wurde die Strömungsgeschwindigkeit des Stickstoffes mit einem Blasenähler kontrolliert. Die innige Durchmischung der Phasen wurde durch einen schnell laufenden Magnetrührer erreicht.

Danach wurde nach vollständiger Phasentrennung die obere, petrolätherische Phase abgezogen und in ein Zentrifugenröhrchen mit rundem Boden gegeben. Zur vollständigen Entfernung der Fettsäure-Ester aus der methanolischen Phase wurde dieser Vorgang insgesamt dreimal wiederholt. Zur Neutralisation und Trocknung wurde die so gewonnene obere Phase mit einer Spatelspitze einer Mischung von geglühtem Natriumsulfat und Natriumcarbonat im Verhältnis 4:1 versetzt und unter Stickstoffeinleitung mit dem Magnetrührer 10 Minuten lang kräftig gerührt. Nach Zentrifugation wurde die Lösung dann im Rotationsverdampfer eingedampft. Die zurückbleibenden Fettsäure-Ester wurden wieder in 2 ml Petroläther aufgenommen.

Reinigung der Fettsäure-Methylester mittels Säulenchromatographie: Zur Entfernung der anderen lipoiden Spaltprodukte (hauptsächlich Cholesterin) wurden die derart gewonnenen Fettsäure-Ester säulenchromatographisch gereinigt.

Als Chromatographierohr wurde eine 20 ml Messpipette (20 x 1,2 cm) mit ausgezogener Spitze verwendet, als Säulenfüllung Mallinckrodt in der Korngrösse von 100 mesh, welches vor Gebrauch im Trockenschrank 12 Stunden lang bei 150°C aktiviert worden war.

Die Herstellung der Chromatographiesäulen geschah wie folgt: 6 Gramm Kieselgel wurden mit Petroläther verrührt

und der so entstandene dünnflüssige Brei in einem Guss in das am unteren Ende mit einem Glasnagel und einer 2-3 mm dicken Schicht extrahierter Watte versehene, verschlossene Chromatographierohr gegeben. Durch Öffnen des unteren Säulenschlusses wurde der Petroläther dann bis zur Höhe der sich absetzenden Säulenfüllung abgelassen. Es wurde darauf geachtet, daß keine Luftbläschen in der Füllung auftraten.

Die petrolätherische Lösung der Fettsäure-Ester wurde nun vorsichtig und gleichmässig verteilt auf die Oberfläche der Säulenfüllung aufgebracht. Es wurde so eine sehr schmale Substanzzone und damit eine schmale Eluotionsbande erzielt. Eine Strömungsgeschwindigkeit von ungefähr 1 ml/min. wurde durch leichten Überdruck am Säulenanfang erzielt.

Die Eluotionsfolge wurde mit Hilfe von Testsäulen bestimmt. Zunächst wurden schnell laufende, nicht näher identifizierte Substanzspuren mit ungefähr 17 ml reinem Petroäther abgetrennt. Als 2. Fraktion folgten dann die Fettsäure-Methylester, die mit 200 ml eines Gemisches 1%igen Äthers in Petroläther eluiert wurden. Die 3. Fraktion, das Cholesterin, wurde mit 100 ml reinem Äther aus der Säule gewaschen. Die letzten 50 ml der 2. Fraktion wurden gesondert aufgefangen und nach Überprüfung ihres Gehaltes an Fettsäure-Methylester entweder - bei Vorhandensein von Fettsäure-Methylester zur 2. Fraktion, bei ihrem Fehlen aber zur 3. Fraktion gegeben. Die Überprüfung geschah mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie.

Die gewonnenen Fraktionen wurden im Rotationsverdampfer eingeengt und zur Kontrolle etwa eingetretener Substanzverluste gewogen.

Die Fettsäure-Methylester wurden, in Petroläther gelöst, unter  $\text{CO}_2$  Atmosphäre im Kühlschrank gelagert.

Dünnschichtchromatographie: Die Fraktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie auf ihre Reinheit geprüft. Die dazu verwendeten Glasplatten wurden mit Hilfe eines Streichgerätes (Fa. Desaga, Heidelberg) mit einer 0,25 mm dicken Schicht Kieselgel belegt, nach 10 Minuten Lufttrocknung im Trockenschrank 2 Stunden bei 110°C aktiviert und bis zum Gebrauch im Exsiccator über  $\text{CaCl}_2$  verwahrt.

Zur Chromatographie wurden die Platten zunächst in einer Glaskammer mit Azeton als Laufmittel gereinigt, dann 0,01 - 0,02 ml der zu kontrollierenden, in Petroläther gelösten Fraktionen mit einer Blutzuckerpipette punktförmig aufgetragen und dabei die Verdunstung des Lösungsmittels durch einen leichten Luftstrom beschleunigt.

Entwickelt wurden die Platten in einer gut verschlossenen Glaskammer. Als Laufmittel diente ein Petroläther-Äthylmethylketon-Eisessig-Gemisch 95:4:1. Die Laufstrecke betrug 14 - 16 cm; danach wurden die Platten aus der Glaskammer genommen, nach Verdunsten des Lösungsmittels mit 50%iger Schwefelsäure besprüht und im Trockenschrank auf 160°C erhitzt. Bei 110°C zeigte sich das Cholesterin durch kirschrote Färbung, bei höherer Temperatur wurden die anderen Komponenten sichtbar.

Identifiziert wurden die Substanzflecken durch spezifische Anfärbung und nach ihrem  $R_f$ -Wert (Retardation gegen die Front),

Gaschromatographische Bestimmung der Fettsäure-Methylester: Die Bestimmung der einzelnen Komponenten der Fettsäure-Methylester und ihrer mengenmässigen Verteilung wurde mit Hilfe der Gaschromatographie vorgenommen.

Dazu diente ein Doppelsäulenchromatograph mit  $\beta$ -Strahlenionisationsdetektor der Firma Packard Instrument Co.,

La Grange Ill., USA. Trägermaterial für die stationäre Phase war Chromosorb (Fa. Perkin-Elmer, Überlingen/Bodensee) mit einer Korngrösse von 60 - 80 mesh, als polare, zur Auftrennung der Fettsäure-Methylester geeignete Phase wurde Bernsteinsäureäthylenglykopolyester (Fa. Appl. Science Lab. Inc., State College, USA), als Trägergas Argon verwendet. Die in Chloroform gelösten Fettsäure-Methylester wurden mit einer Mikroinjektionsspritze (Fa. Hamilton Co., Whittier-Cal., USA) in die Säule gebracht.

Jedes Chromatogramm wurde zweimal aufgezeichnet: Zur Erfassung der Hauptbestandteile mit geringer Verstärkerempfindlichkeit, zur Erfassung kleiner Konzentrationen mit starker Empfindlichkeit.

Hydrierung der Fettsäure-Methylester: Die verbliebene Substanz wurde in ein Hydrierkölbchen mit flachem Boden gebracht. Zusammen mit einem teflonüberzogenen Rührfisch wurden 4 ml Methanol und als Katalysator eine Spetelspitze Palladium-aktivkohle dazu gegeben; dann wurde das gegen Eindringen von Luft gesicherte Kölbchen im Wasserbad von gleichmässig 75°C auf einen Magnetrührer gesetzt und mit der Hydrierapparatur verbunden. Über einen Dreiwegehahn konnte die sich im Kölbchen befindende Luft durch Wasserstoff verdrängt und dann der zur Hydrierung nötige Wasserstoff zugeführt werden.

Der Hydrierungsvorgang dauerte ungefähr 1 1/2 Stunden; dabei wurde der Kölbcheninhalt fortlaufend durchmischt. Anschliessend wurde durch ein mit Äther getränktes Faltenfilter (Schleicher und Schüll) abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgedampft. In der 10-fachen Menge Chloroform gelöst wurden die hydrierten Fettsäure-Methylester dann ebenfalls gaschromatographisch bestimmt.

Auswertung der Chromatogramme:

- a) Qualitativ: Die Identifizierung der einzelnen Banden auf den Chromatogrammen wurde durch Vergleich mit den Retentionszeiten bekannter Testgemische und mit Hilfe der sogenannten Kohlenstoffzahlen vorgenommen. Zur Reduzierung der Fehlermöglichkeiten bei der Auswertung ergab der Vergleich mit den Chromatogrammen der hydrierten Gemische die Zusammensetzung nach der Kettenlänge, die weitere Aufschlüsselung nach dem Grad der Ungesättigtheit geschah aus den nativen Proben.
- b) Quantitativ: Die quantitative Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit einer geometrischen Methode. Durch Anlegen von Grundlinie und Wendepunktstangenten an die einzelnen Banden wurden gleichschenklige Dreiecke konstruiert, deren Fläche dann zu berechnen war. Die Summe der Flächeninhalte wurde gleich 100% gesetzt und daraus der Anteil der einzelnen Komponenten berechnet. Da die einzelnen Fettsäuren nicht mit gleicher Empfindlichkeit angezeigt wurden, war die Berücksichtigung der Flächeninhalte durch experimentell ermittelte Korrekturfaktoren notwendig.

# D. E R G E B N I S S E.

Nach dem Strahleninsult nahmen die Tiere mit Beginn der akuten Strahlenkrankheit keine Nahrung mehr auf. Ungefähr 60 Stunden nach der Bestrahlungs-~~der~~ Bestrahlungsende kamen die restlichen, noch nicht getöteten Tiere unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diarrhoe ad exitum.

Das mittlere K ö r p e r g e w i c h t der bestrahlten Tiere änderte sich während der ersten 6 Stunden nach Bestrahlungsende nicht wesentlich, fiel danach aber stark ab (Tab.I, Abb.I).

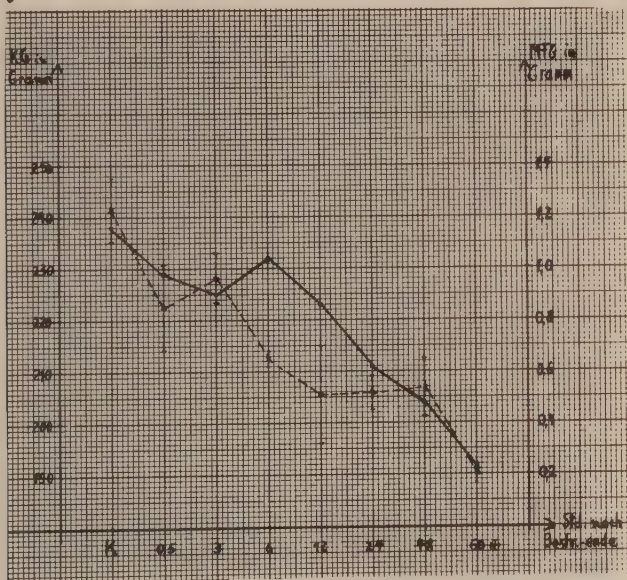


Abb.I: Das Absinken des Körpergewichts (ausgezogene Linie) u. des Milzfrischgewichts (gestrichelte Linie, mit Standardabweichung) bei ganzkörperbestrahlten Ratten in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende.

| Zeit nach Bestrahlungsende | Körpergewicht in Gramm | Milzfrisch- gewicht in Gramm | Milzfrischgew. in % Körpergewicht | Organtrock.- gew. in Gramm | Organtrock- gew. in % Frischgew. |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Kontrolle                  | 238                    | 1,2319                       | 0,52                              | 0,2201                     | 21,71                            |
|                            | (205-265)              | ( $\pm$ 0,2561)              | ( $\pm$ 0,10)                     | ( $\pm$ 0,1162)            | ( $\pm$ 2,48)                    |
| 0,5 Std.                   | 229                    | 0,8596                       | 0,37                              | 0,1672                     | 19,77                            |
|                            | (210-250)              | ( $\pm$ 0,3390)              | ( $\pm$ 0,13)                     | ( $\pm$ 0,0755)            | ( $\pm$ 5,45)                    |
| 3                          | 225                    | 0,9693                       | 0,42                              | 0,2098                     | 21,78                            |
|                            | (200-248)              | ( $\pm$ 0,1980)              | ( $\pm$ 0,09)                     | ( $\pm$ 0,0447)            | ( $\pm$ 2,49)                    |
| 6                          | 232                    | 0,6504                       | 0,28                              | 0,1475                     | 22,66                            |
|                            | (200-250)              | ( $\pm$ 0,0575)              | ( $\pm$ 0,03)                     | ( $\pm$ 0,0114)            | ( $\pm$ 1,29)                    |
| 12                         | 223                    | 0,5164                       | 0,23                              | 0,1160                     | 22,62                            |
|                            | (195-240)              | ( $\pm$ 0,3804)              | ( $\pm$ 0,04)                     | ( $\pm$ 0,0024)            | ( $\pm$ 2,00)                    |
| 24                         | 211                    | 0,5221                       | 0,24                              | 0,1161                     | 22,14                            |
|                            | (190-240)              | ( $\pm$ 0,1461)              | ( $\pm$ 0,06)                     | ( $\pm$ 0,0354)            | ( $\pm$ 1,21)                    |
| 48                         | 204                    | 0,5406                       | 0,26                              | 0,0925                     | 18,34                            |
|                            | (190-235)              | ( $\pm$ 0,2365)              | ( $\pm$ 0,12)                     | ( $\pm$ 0,0023)            | ( $\pm$ 4,60)                    |
| 60                         | 191                    | 0,2044                       | 0,10                              | 0,0670                     | 34,50                            |
|                            | (170-205)              | ( $\pm$ 0,0722)              | ( $\pm$ 0,04)                     | ( $\pm$ 0,0193)            | ( $\pm$ 5,75)                    |

TABELLE I: Das mittlere Körpergewicht, das mittlere Milzfrischgewicht in Gramm u. in % Körpergewicht, das mittlere Organtrockengewicht in Gramm u. in % Frischgewicht bei den nichtbestrahlten Kontrolltieren u. den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.

Bereits beim Heraustrennen der Organe konnte mit zunehmendem Abstand vom Bestrahlungszeitpunkt neben einem meteoristisch aufgeblähten Darm und einigen kleinen, gelblichen Nekroseherden in der Leber eine wesentliche Verkleinerung der Milz beobachtet werden.

Entsprechend dieser Verkleinerung des Organs sank das mittlere Milzgewicht. Während der ersten 12 Stunden nach Bestrahlungsende sank das Milzfrischgewicht auf etwa die Hälfte der vergleichbaren Kontrollwerte der nichtbestrahlten Tiere, blieb dann bis einschliesslich des 48-Stundenwertes ohne wesentliche Veränderungen, um dann bei den



Abb. II: Das Absinken des Milzfrischgewichts bezogen auf das Körpergewicht der Tiere (mit Standardabweichung) in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende.

| Zeit nach<br>Bestrahlungs-<br>ende | Gewebrückst.<br>nach Extrakt.<br>in Gramm | Gewebrückst.<br>n. Extr. in %<br>Frischgewicht | Gewebrückst.<br>n. Extr. in %<br>Organtrocken-<br>gewicht | Gewebrückst.<br>n. Extr. in % Kör-<br>pergewicht |
|------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Kontrolle                          | 0,1730<br>( $\pm 0,1128$ )                | 18,42<br>( $\pm 0,91$ )                        | 82,52<br>( $\pm 2,03$ )                                   | 0,082<br>( $\pm 0,024$ )                         |
| 0,5 Std.                           | 0,1221<br>( $\pm 0,0742$ )                | 16,46<br>( $\pm 2,62$ )                        | 77,65<br>( $\pm 9,92$ )                                   | 0,053<br>( $\pm 0,029$ )                         |
| 3                                  | 0,1521<br>( $\pm 0,0412$ )                | 16,77<br>( $\pm 1,92$ )                        | 76,97<br>( $\pm 4,85$ )                                   | 0,071<br>( $\pm 0,016$ )                         |
| 6                                  | 0,1060<br>( $\pm 0,0083$ )                | 16,31<br>( $\pm 0,97$ )                        | 72,00<br>( $\pm 5,16$ )                                   | 0,045<br>( $\pm 0,006$ )                         |
| 12                                 | 0,0823<br>( $\pm 0,0247$ )                | 15,97<br>( $\pm 1,93$ )                        | 70,45<br>( $\pm 3,68$ )                                   | 0,036<br>( $\pm 0,007$ )                         |
| 24                                 | 0,0841<br>( $\pm 0,0345$ )                | 15,83<br>( $\pm 1,48$ )                        | 71,49<br>( $\pm 4,52$ )                                   | 0,039<br>( $\pm 0,013$ )                         |
| 48                                 | 0,0611<br>( $\pm 0,0217$ )                | 12,06<br>( $\pm 3,43$ )                        | 65,33<br>( $\pm 5,38$ )                                   | 0,029<br>( $\pm 0,011$ )                         |
| 60                                 | 0,0439<br>( $\pm 0,0145$ )                | 21,69<br>( $\pm 3,14$ )                        | 65,63<br>( $\pm 6,68$ )                                   | 0,022<br>( $\pm 0,008$ )                         |

TABLELL E II: Die Mittelwerte des Gewebrückstandes nach Extraktion in Gramm, in % Milzfrischgewicht, in % Organtrockengewicht u. in % Körpergewicht bei den Kontrolltieren u. bei den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. In Klammern die Standardabweichung.

nach 60 Stunden verendeten Tieren erneut abzufallen (Tab.I, Abb.I).

Bezieht man das Milzfrischgewicht auf das Körpergewicht der Tiere, so zeigen sich die selben Verhältnisse (Tab.I, Abb.II) Ebenso sank auch das O r g a n t r o c k e n g e w i c h t der Milz, d.h. die Summe aus Gewebsrückstand nach Extraktion, Gesamtlipoiden und wasserlöslichen Extraktstoffen (Tab.I, Abb.III) Bezogen auf das Frischgewicht (Tab.I) zeigte das Organtrockengewicht aber keine wesentlichen Veränderungen, lediglich beim 60-Stunden-Wert fand sich eine signifikante Erhöhung, die mit dem erhöhten Wasserverlust des Organs ante mortem erklärt werden kann.

Der lipoidfreie Gewebsrückstand (= G e w e b s r ü c k s t a n d n a c h E x t r a k t i o n) nahm nach der Bestrahlung sowohl absolut als auch bei Bezug auf andere Größen fast fortlaufend ab (Tab.II, Abb.IVa,b,c), während die G e s a m t l i p o i d e zwar absolut und bei Bezug auf das Körpergewicht sich im Verlauf der Beobachtungszeit verringerten, dagegen bei Bezug auf Organfrisch- und Trockengewicht konstant blieben oder eher anstiegen (Tab.IV, Abb. IVa,b, c),

Das Ansteigen des auf das Milzfrischgewicht bezogenen 60-Stunden-Wertes des lipoidfreien Gewebsrückstandes (Tab.II) lässt sich wie das Ansteigen des entsprechenden Wertes für das Organtrockengewicht auf einen erhöhten Wasserverlust des Organes zu dieser Zeit zurückführen.

Das Verhalten der G e s a m t f e t t s ä u r e n , ihr absolutes Gewicht und ihre Menge bezogen auf Milzfrischgewicht, Organtrockengewicht und auf die Gesamtlipoide zeigen Tabelle V und Abbildung V.

Zeit nach Wasserlösl.Extr.Wasserlösl.Extr.Wasserlösl.Extr. -  
Bestrah- stoffe in % stoffe in % Org. - stoffe in % Kör-  
lungsende Gramm Frischgewicht trockengewicht pergewicht

|           |                  |                |                |                  |
|-----------|------------------|----------------|----------------|------------------|
| Kontrolle | 0,0174           | 1,64           | 7,87           | 0,0063           |
|           | ( $\pm 0,0045$ ) | ( $\pm 0,58$ ) | ( $\pm 3,02$ ) | ( $\pm 0,0008$ ) |
| 0,5       | 0,0271           | 3,48           | 16,06          | 0,0115           |
|           | ( $\pm 0,0050$ ) | ( $\pm 1,41$ ) | ( $\pm 7,84$ ) | ( $\pm 0,0021$ ) |
| 3         | 0,0251           | 2,65           | 12,10          | 0,0108           |
|           | ( $\pm 0,0080$ ) | ( $\pm 0,77$ ) | ( $\pm 3,45$ ) | ( $\pm 0,0028$ ) |
| 6         | 0,0209           | 3,21           | 13,93          | 0,0071           |
|           | ( $\pm 0,0108$ ) | ( $\pm 1,68$ ) | ( $\pm 6,70$ ) | ( $\pm 0,0057$ ) |
| 12        | 0,0176           | 3,46           | 15,35          | 0,0060           |
|           | ( $\pm 0,0033$ ) | ( $\pm 0,50$ ) | ( $\pm 2,38$ ) | ( $\pm 0,0012$ ) |
| 24        | 0,0159           | 3,18           | 14,41          | 0,0074           |
|           | ( $\pm 0,0030$ ) | ( $\pm 0,64$ ) | ( $\pm 2,90$ ) | ( $\pm 0,0010$ ) |
| 48        | 0,0173           | 3,42           | 18,98          | 0,0066           |
|           | ( $\pm 0,0066$ ) | ( $\pm 1,44$ ) | ( $\pm 4,82$ ) | ( $\pm 0,0033$ ) |
| 60        | 0,0136           | 6,79           | 20,48          | 0,0071           |
|           | ( $\pm 0,0035$ ) | ( $\pm 1,99$ ) | ( $\pm 5,07$ ) | ( $\pm 0,0016$ ) |

T A B E L L E III: Die Mittelwerte der wasserlöslichen Extraktstoffe in Gramm, in % Frischgewicht, in % Organtrockengewicht u. in % Körpergewicht bei den Kontrolltieren u. bei den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. In Klammern die Standardabweichung.

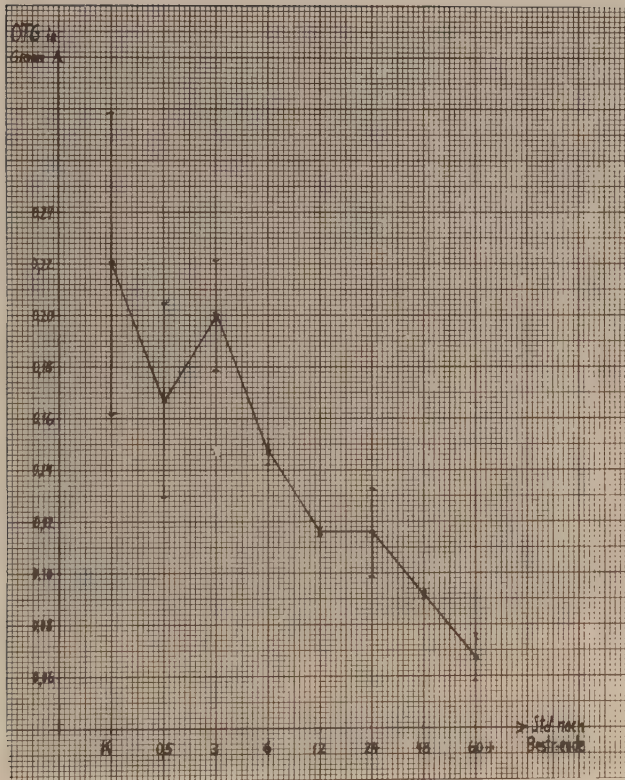


Abb.III: Das Absinken des Organtrockengewichts (mit der Standardabweichung) in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende.

| Zeit nach Bestrahlungs-<br>sende | Gesamtlipoide<br>in Gramm  | Gesamtlipoide<br>in % Frischge-<br>wicht | Gesamtlipoide<br>in % Organ-<br>trockengewicht | Gesamtlipoide<br>in % Körperge-<br>wicht |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kontrolle                        | 0,0276<br>( $\pm 0,0089$ ) | 2,21<br>( $\pm 0,37$ )                   | 9,62<br>( $\pm 1,36$ )                         | 0,0110<br>( $\pm 0,0230$ )               |
| 0,5 Std.                         | 0,0179<br>( $\pm 0,0032$ ) | 2,22<br>( $\pm 0,52$ )                   | 10,29<br>( $\pm 2,34$ )                        | 0,0079<br>( $\pm 0,0015$ )               |
| 3                                | 0,0225<br>( $\pm 0,0038$ ) | 2,38<br>( $\pm 0,44$ )                   | 10,92<br>( $\pm 1,73$ )                        | 0,0097<br>( $\pm 0,0013$ )               |
| 6                                | 0,0205<br>( $\pm 0,0051$ ) | 3,19<br>( $\pm 0,91$ )                   | 14,07<br>( $\pm 3,71$ )                        | 0,0087<br>( $\pm 0,0014$ )               |
| 12                               | 0,0161<br>( $\pm 0,0028$ ) | 3,20<br>( $\pm 0,70$ )                   | 14,18<br>( $\pm 2,81$ )                        | 0,0073<br>( $\pm 0,0011$ )               |
| 24                               | 0,0160<br>( $\pm 0,0044$ ) | 3,12<br>( $\pm 0,45$ )                   | 14,10<br>( $\pm 1,89$ )                        | 0,0074<br>( $\pm 0,0017$ )               |
| 48                               | 0,0144<br>( $\pm 0,0037$ ) | 2,95<br>( $\pm 0,95$ )                   | 16,07<br>( $\pm 3,80$ )                        | 0,0071<br>( $\pm 0,0019$ )               |
| 60                               | 0,0081<br>( $\pm 0,0019$ ) | 3,83<br>( $\pm 0,79$ )                   | 11,54<br>( $\pm 1,96$ )                        | 0,0042<br>( $\pm 0,0018$ )               |

T A B E L L E IV: Die Mittelwerte der Gesamtlipoide in Gramm, in % Frischgewicht, in % Organtrockengewicht und in % Körpergewicht bei den Kontrolltieren u. den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. In Klammern die Standardabweichung.

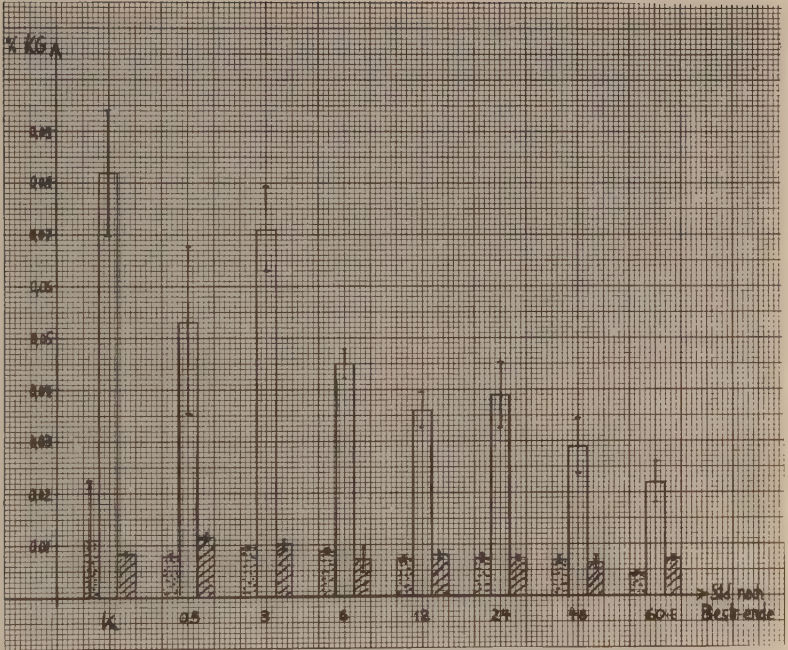


Abb. IV a

Abb. IVa, b, c: Das Verhalten der Gesamtlipoide , des Gewebsrückstandes nach Extraktion  und der wasserlöslichen Extraktstoffe  bezogen auf a) das Körpergewicht, b) das Milzfrischgewicht und c) das Organtrockengewicht in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. Der Bereich der Standardabweichung ist am Säulenkopf angegeben.

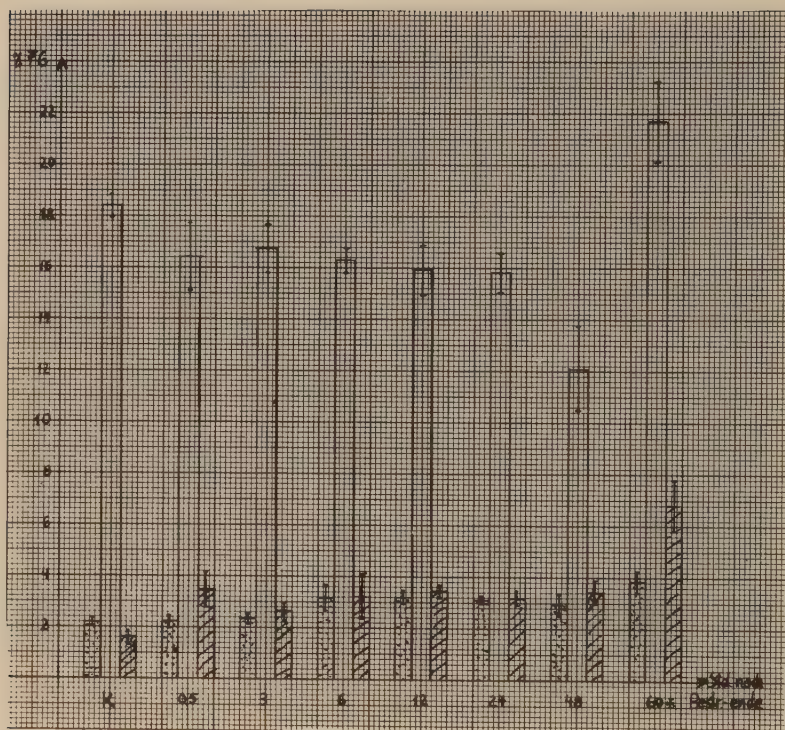


Abb.IV b

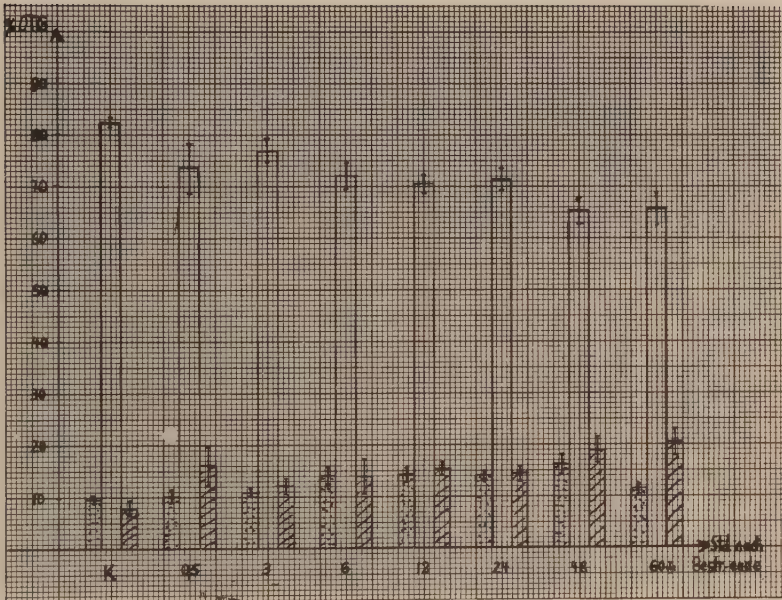


Abb.IV c

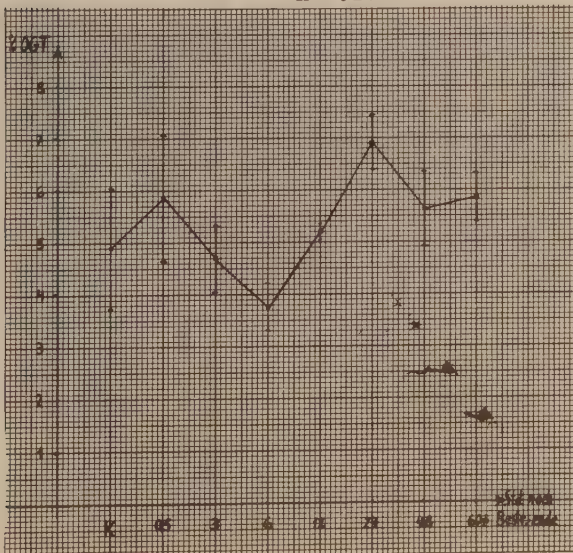


Abb.V: Das Verhalten der Gesamtfettsäuren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende (mit der Standardabweichung)

| Zeit nach<br>Bestrahlungs-<br>ende | Gesamtfettsäuren<br>in Gramm | Gesamtfettsäuren<br>in % Frischge-<br>wicht | Gesamtfettsäuren<br>in % Organtrock-<br>kengewicht | Gesamtfettsäuren<br>in % Gesamtli-<br>poid |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Kontrolle                          | 0,0130                       | 1,05                                        | 4,90                                               | 48,26                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0053$ )             | ( $\pm 0,42$ )                              | ( $\pm 2,28$ )                                     | ( $\pm 19,80$ )                            |
| 0,5                                | 0,0088                       | 1,09                                        | 5,86                                               | 49,24                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0028$ )             | ( $\pm 0,35$ )                              | ( $\pm 2,45$ )                                     | ( $\pm 13,45$ )                            |
| 3                                  | 0,0097                       | 0,98                                        | 4,71                                               | 43,03                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0017$ )             | ( $\pm 0,41$ )                              | ( $\pm 1,32$ )                                     | ( $\pm 9,60$ )                             |
| 6                                  | 0,0056                       | 0,81                                        | 3,78                                               | 28,96                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0016$ )             | ( $\pm 0,22$ )                              | ( $\pm 1,00$ )                                     | ( $\pm 11,52$ )                            |
| 12                                 | 0,0060                       | 1,17                                        | 5,21                                               | 37,56                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0016$ )             | ( $\pm 0,10$ )                              | ( $\pm 0,36$ )                                     | ( $\pm 6,77$ )                             |
| 24                                 | 0,0077                       | 1,52                                        | 6,92                                               | 49,29                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0014$ )             | ( $\pm 0,74$ )                              | ( $\pm 1,14$ )                                     | ( $\pm 6,58$ )                             |
| 48                                 | 0,0052                       | 0,83                                        | 5,63                                               | 35,55                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0019$ )             | ( $\pm 0,22$ )                              | ( $\pm 1,48$ )                                     | ( $\pm 7,25$ )                             |
| 60                                 | 0,0038                       | 1,83                                        | 5,87                                               | 49,95                                      |
|                                    | ( $\pm 0,0011$ )             | ( $\pm 0,42$ )                              | ( $\pm 1,03$ )                                     | ( $\pm 16,70$ )                            |

T A B E L L E V: Die Mittelwerte der Gesamtfettsäuren (als Methyltester) in Gramm, in % Frischgewicht, in % Organtrockgewicht u. in % der Gesamtlipoid bei den Kontrolltieren u. den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende. In Klammern die Standardabweichung.

| Zeit nach<br>Bestrahlungs-<br>ende | 0                       | 0                      | 0                       | 0                       | 0                      | 0                       | 0                      | 0                      | 0 |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|---|
|                                    | 16=0                    | 16=1                   | 18=0                    | 18=1                    | 18=2                   | 20=4                    | 22=4                   | 22=6                   | 0 |
| Kontrolle                          | 28,63<br>( $\pm 4,97$ ) | 3,27<br>( $\pm 1,15$ ) | 19,20<br>( $\pm 3,76$ ) | 16,79<br>( $\pm 3,05$ ) | 4,79<br>( $\pm 0,87$ ) | 15,77<br>( $\pm 7,51$ ) | 3,33<br>( $\pm 2,30$ ) | 1,78<br>( $\pm 0,25$ ) |   |
| 0,5                                | 29,61<br>( $\pm 5,00$ ) | 2,46<br>( $\pm 1,06$ ) | 17,83<br>( $\pm 2,02$ ) | 15,39<br>( $\pm 1,53$ ) | 6,19<br>( $\pm 1,46$ ) | 15,95<br>( $\pm 5,94$ ) | 3,90<br>( $\pm 1,51$ ) | 1,63<br>( $\pm 0,84$ ) |   |
| 3                                  | 26,87<br>( $\pm 4,38$ ) | 3,25<br>( $\pm 1,03$ ) | 16,36<br>( $\pm 2,57$ ) | 17,10<br>( $\pm 1,58$ ) | 6,42<br>( $\pm 1,05$ ) | 17,47<br>( $\pm 6,51$ ) | 3,75<br>( $\pm 1,05$ ) | 1,96<br>( $\pm 0,71$ ) |   |
| 6                                  | 30,55<br>( $\pm 3,26$ ) | 3,53<br>( $\pm 1,36$ ) | 18,00<br>( $\pm 1,74$ ) | 15,23<br>( $\pm 1,87$ ) | 5,95<br>( $\pm 2,18$ ) | 14,18<br>( $\pm 5,00$ ) | 4,39<br>( $\pm 2,82$ ) | 2,06<br>( $\pm 0,61$ ) |   |
| 12                                 | 24,30<br>( $\pm 5,23$ ) | 2,75<br>( $\pm 0,88$ ) | 17,07<br>( $\pm 2,76$ ) | 15,27<br>( $\pm 1,76$ ) | 5,95<br>( $\pm 0,62$ ) | 21,14<br>( $\pm 2,99$ ) | 4,30<br>( $\pm 0,22$ ) | 2,46<br>( $\pm 0,83$ ) |   |
| 24                                 | 20,27<br>( $\pm 3,30$ ) | 2,24<br>( $\pm 0,57$ ) | 15,19<br>( $\pm 1,63$ ) | 12,18<br>( $\pm 1,38$ ) | 5,19<br>( $\pm 0,66$ ) | 28,62<br>( $\pm 2,58$ ) | 6,81<br>( $\pm 2,42$ ) | 3,19<br>( $\pm 1,14$ ) |   |
| 48                                 | 30,68<br>( $\pm 5,83$ ) | 3,32<br>( $\pm 1,92$ ) | 21,16<br>( $\pm 2,55$ ) | 17,17<br>( $\pm 1,67$ ) | 5,34<br>( $\pm 1,69$ ) | 10,99<br>( $\pm 7,38$ ) | 2,96<br>( $\pm 1,38$ ) | 1,63<br>( $\pm 0,42$ ) |   |
| 60                                 | 19,52<br>( $\pm 5,69$ ) | 2,61<br>( $\pm 1,17$ ) | 18,57<br>( $\pm 2,76$ ) | 16,45<br>( $\pm 3,65$ ) | 6,43<br>( $\pm 1,47$ ) | 21,74<br>( $\pm 9,35$ ) | 4,95<br>( $\pm 2,12$ ) | 2,54<br>( $\pm 2,00$ ) |   |

T A B E L L E VI: Gaschromatographisch ermittelte, prozentuale Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren der Rattenmilz. Daneben fanden sich unregelmässige noch einige andere Fettsäuren wie C14=0, C17=0, C18=3, C19=0, C20=1, C22=2,3,5 C22=0,2,3,5 in Werten von 0,2-2%. In Klammern die Standardabweichung.

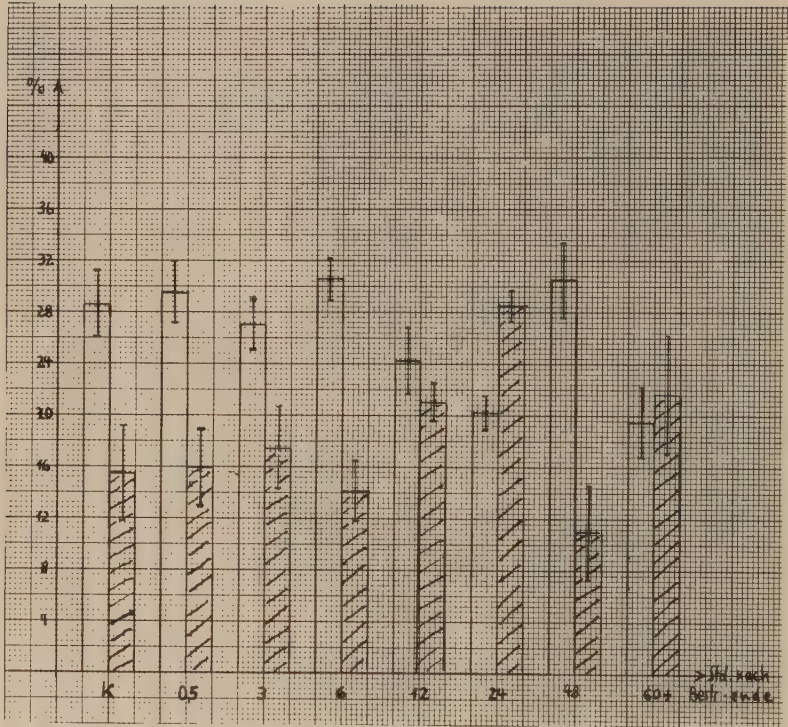


Abb.VI a

Abb.VIa,b: Das Verhalten der Palmitinsäure (C16=0)  und der Arachidonsäure (C20=4)  a) in ihren prozentualen Anteilen (am Säulenkopf die Standardabweichung) und b) in Bezug auf das Organtrockengewicht in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende.

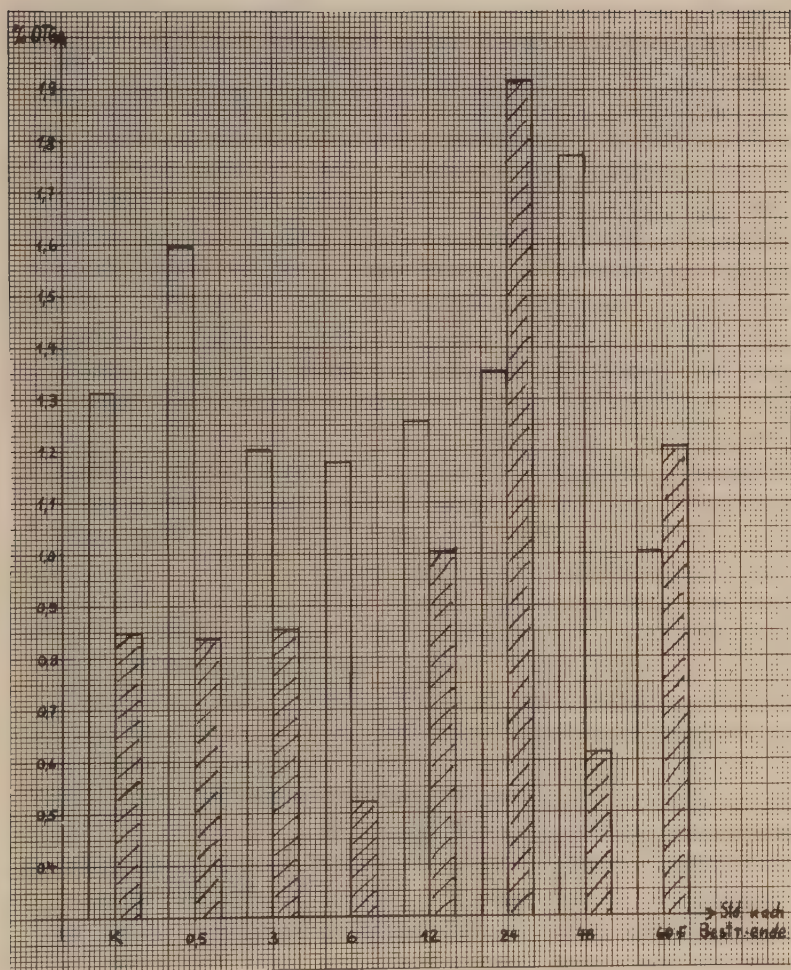


Abb.VI b

Die Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren erfuhr folgende Veränderungen (dazu Tab.VI, Abb. VIIa und b ):

Die prozentualen Anteile der Palmitoleinsäure ( $C_{16}=1$ ), der Stearinsäure ( $C_{18}=0$ ) und der Ölsäure ( $C_{18}=1$ ) zeigten keine charakteristischen Veränderungen.

Bei der Betrachtung der Werte der gaschromatographisch ermittelten prozentualen Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren zeigte die Palmitinsäure ( $C_{16}=0$ ) nach anfänglichen geringen Schwankungen bis einschliesslich des 6-Stunden-Wertes ein Absinken beim 12- und besonders beim 24-Stunden-Wert. Nach weiteren 24 Stunden stieg sie dann wieder bis über den Ausgangswert an, um nach 60 Stunden wieder stark abzusinken (Abb.VIa).

Entgegengesetztes Verhalten zeigte hier die Arachidonsäure ( $C_{20}=4$ ), die zum 24-Stunden-Wert hin fast das Doppelte ihres Ausgangswertes erreichte, nach weiteren 24 Stunden bis unter den Ausgangswert abfiel und nach 60 Stunden wieder stark anstieg (Abb.VIa und VIIa). Ebenso verhielten sich die anteilmässig geringer vorhandenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, nämlich die Dokosatetraensäure ( $C_{22}=4$ ) und die Dokosahexaensäure ( $C_{22}=6$ ) (Abb.VIIa). Der Anteil der Linolsäure ( $C_{18}=2$ ) stieg über den 0,5- zum 3-Stunden-Wert hin leicht an und fiel danach schwach bis einschliesslich des 24-Stunden-Wertes ab. In den nächsten 24 bzw. 36 Stunden zeigte er dann einen erneuten Anstieg (Abb.VIIa).

Ähnliches Verhalten zeigte sich bei Bezug der Fettsäuren auf das Organtrockengewicht (Tab.VIII, Abb.VIb und VIIb): Arachidon-, Dokosatetraen- und Dokosahexaensäure wiesen im Verlaufe der Zeit nach Bestrahlungsende hier annähernd die selben Schwankungen auf, wie sie oben bereits für die prozentualen Anteile dieser Säuren an den Gesamtfettsäuren be-

schrieben wurden. Lediglich die Palmitin- und die Linolsäure verhielten sich etwas anders: Erstere stieg hier bereits nach 0,5 Stunden an, fiel dann bis zum 6-Stunden-Wert hin ab, um danach wieder stark zu einem 48-Stunden-Wert hin anzusteigen, der sehr viel höher als der Ausgangswert ( bei den Kontrolltieren) lag; nach 60 Stunden kam es zum erneuten Absinken unter den Ausgangswert. Die Linolsäure zeigte statt des Absinkens nach 24 Stunden hier ein leichtes Ansteigen dieses Wertes.

Neben diesen besprochenen Säuren fanden sich bei der gaschromatographischen Auftrennung der Fettsäuren in unregelmässiger Folge einige andere Fettsäuren mit Werten zwischen 0,2 und 2%. Es waren dies, der Kettenlänge nach geordnet, folgende Säuren: C14=0, C17=0, C18=3, C20=0,1,2,3,5 und C22=0,2,3,5.

| Zeit nach<br>Bestrah-<br>lungsende | 0 16=0                       | 0 18=2                       | 0 20=4                       | 0 22=4                       | 0 22=6                       |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Kontrolle                          | 0,00289<br>( $\pm 0,00058$ ) | 0,00051<br>( $\pm 0,00027$ ) | 0,00185<br>( $\pm 0,00145$ ) | 0,00040<br>( $\pm 0,00034$ ) | 0,00019<br>( $\pm 0,00012$ ) |
| 0,5                                | 0,00267<br>( $\pm 0,00035$ ) | 0,00053<br>( $\pm 0,00019$ ) | 0,00140<br>( $\pm 0,00069$ ) | 0,00034<br>( $\pm 0,00015$ ) | 0,00013<br>( $\pm 0,00008$ ) |
| 3                                  | 0,00251<br>( $\pm 0,00033$ ) | 0,00062<br>( $\pm 0,00018$ ) | 0,00172<br>( $\pm 0,00086$ ) | 0,00036<br>( $\pm 0,00017$ ) | 0,00019<br>( $\pm 0,00006$ ) |
| 6                                  | 0,00174<br>( $\pm 0,00058$ ) | 0,00035<br>( $\pm 0,00020$ ) | 0,00077<br>( $\pm 0,00027$ ) | 0,00026<br>( $\pm 0,00020$ ) | 0,00008<br>( $\pm 0,00002$ ) |
| 12                                 | 0,00146<br>( $\pm 0,00042$ ) | 0,00036<br>( $\pm 0,00011$ ) | 0,00123<br>( $\pm 0,00032$ ) | 0,00026<br>( $\pm 0,00007$ ) | 0,00014<br>( $\pm 0,00005$ ) |
| 24                                 | 0,00157<br>( $\pm 0,00038$ ) | 0,00040<br>( $\pm 0,00008$ ) | 0,00223<br>( $\pm 0,00038$ ) | 0,00053<br>( $\pm 0,00018$ ) | 0,00025<br>( $\pm 0,00011$ ) |
| 48                                 | 0,00164<br>( $\pm 0,00072$ ) | 0,00028<br>( $\pm 0,00014$ ) | 0,00057<br>( $\pm 0,00020$ ) | 0,00016<br>( $\pm 0,00010$ ) | 0,00008<br>( $\pm 0,00003$ ) |
| 60                                 | 0,00069<br>( $\pm 0,00030$ ) | 0,00022<br>( $\pm 0,00007$ ) | 0,00081<br>( $\pm 0,00048$ ) | 0,00018<br>( $\pm 0,00011$ ) | 0,00009<br>( $\pm 0,00004$ ) |

T A B E L L E VII: Die Mittelwerte der Palmitinsäure u. der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Gramm bei den Kontrolltieren u. bei den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende (errechnet aus ihrem gaschromatographisch ermittelten prozentualen Anteilen an den Gesamtfettsäuren u. dem Gewicht der Gesamtfettsäuren). In Klammern die Standardabweichung.

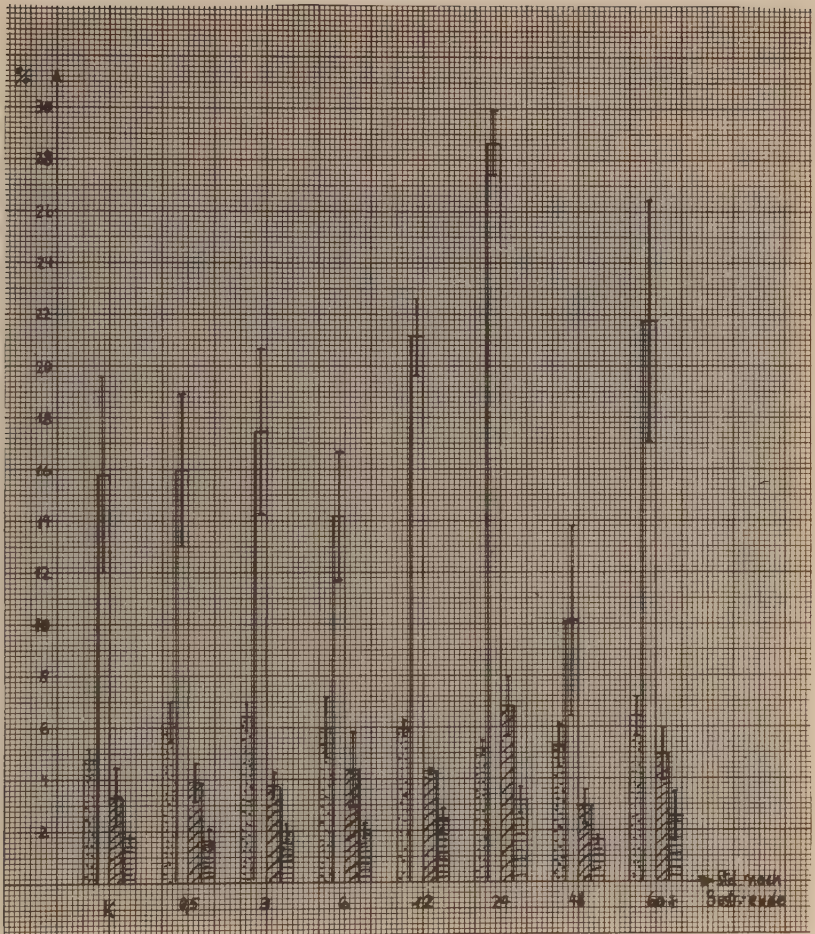


Abb.VIIa (am Säulenkopf die Standardabweichung)

Abb.VIIa u. b: Das Verhalten der Polyenfettsäuren a) in ihren prozentualen Anteilen und b) in Bezug auf das Organtrockengewicht. C 18=2 C 20=4 C 22=4 C 22=6

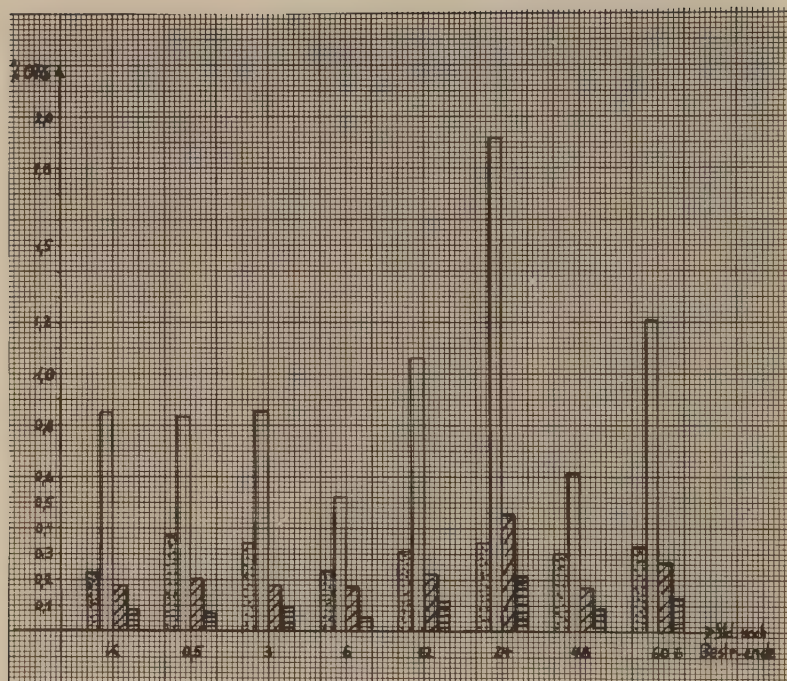


Abb.VIIIb

| Zeit nach<br>Bestr.-ende | 16=0  | 18=2  | 20=4  | 22=4  | 22=6  |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Kontrolle                | 1,311 | 0,231 | 0,849 | 0,181 | 0,086 |
| 0,5                      | 1,598 | 0,370 | 0,838 | 0,203 | 0,077 |
| 3                        | 1,201 | 0,341 | 0,857 | 0,179 | 0,094 |
| 6                        | 1,179 | 0,237 | 0,522 | 0,176 | 0,054 |
| 12                       | 1,259 | 0,311 | 1,061 | 0,224 | 0,120 |
| 24                       | 1,354 | 0,344 | 1,918 | 0,456 | 0,215 |
| 48                       | 1,772 | 0,302 | 0,616 | 0,173 | 0,086 |
| 60                       | 1,030 | 0,328 | 1,209 | 0,269 | 0,134 |

T A B E L L E VII: Die Palmitinsäure und die mehrfach ungesättigten Fettsäuren in % Organtrockengewicht bei den Kontrolltieren und bei den ganzkörperbestrahlten Tieren in Abhängigkeit von der Zeit nach Bestrahlungsende (errechnet aus den entsprechenden Mittelwerten des Organtrockengewichts u. den Mittelwerten des Gewichts der Fettsäuren).

## E. DISKUSSION DER ERGEB- NISSE

Die Ganzkörperbestrahlung mit einer einmaligen Strahlendosis von 1500 r reichte aus, um bei durchschnittlich 225 Gramm wiegenden, männlichen Sprague-Dawley Ratten ein Strahlensyndrom auszulösen, an welchem die nach 60 Stunden noch nicht getöteten Tiere unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diarrhoe starben.

Die mit zunehmendem Abstand vom Bestrahlungszeitpunkt zusammen mit der Verringerung des Körpergewichts immer deutlicher werdende Verkleinerung der Milz, und die damit verbundene Abnahme des Organgewichts sind Erscheinungen, wie sie bereits MURRAY 1948 bei seinen histopathologischen Untersuchungen der Milzen von - mit einer LD<sub>50</sub> bestrahlten - Kaninchen feststellte. Die Tatsache, daß durch Bestrahlung die Milzgrösse reduziert werden kann, wird ja auch schon längere Zeit in der Klinik genutzt, pathologisch bedingte Milzvergrößerungen zum Rückgang zu bringen.

Der bei den nach 60 Stunden verendeten Tieren zu beobachtende neuerliche, verstärkte Abfall des Milzfrischgewichtes kann in erster Linie mit dem erhöhten Wasserverlust des Organs ante mortem erklärt werden; darauf weist die Zunahme des Organtrockengewichts bei Bezug auf das Organfrischgewicht hin. Allerdings war es zu diesem Zeitpunkt mit dem Rückgang des Körpergewichts der Tiere auch zu einer weiteren Verringerung des Organtrockengewichts gekommen.

Die Gesamtlipide der Milz zeigten während der ersten 48 Stunden nach Bestrahlungsende, bezogen auf das Organfrisch- und Organtrockengewicht, eine fortwährende Zunahme. Es scheint also durch die Bestrahlung entweder zu einer gesteigerten

Neubildung der Fettstoffe in der Milz zu kommen, wie dies ERRERA (1957) nach einer kritischen Wertung verschiedener Einzelbefunde annahm, oder zu einer vermehrten Ablagerung dieser Verbindungen, eventuell herrührend aus einem gesteigerten Erythrozyten-Zerfall. Man könnte sich schliesslich auch vorstellen, daß der Milz im Zuge einer nach der Bestrahlung auftretenden Hyperlipaemie vermehrt Lipide zugeführt werden. Tatsächlich jedoch war es bei den Tieren während der ersten 3 Stunden zu einem stetigen Abfall des Blutlipoidgehaltes gekommen, erst dann stiegen die Blutfettwerte über die Ausgangswerte hinaus bis zum 48-Stunden-Wert ständig weiter an (D. EBERHAGEN, persönliche Mitteilung), sodaß eine durch eine Hyperlipaemie bedingte Organlipoidvermehrung nicht anzunehmen ist.

Die Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren erfuhr durch die Bestrahlung signifikante Veränderungen. Zur exakten Beurteilung dieser Veränderungen empfahl es sich, die gaschromatographisch gewonnenen Werte der prozentualen Anteile der einzelnen Fettsäuren zunächst mit Hilfe des Gewichts der Gesamtfettsäure-Methylester in Grammwerte umzurechnen und die so erhaltenen Werte auf das Organtrockengewicht zu beziehen. Es zeigte sich hierbei folgendes:

Der Anteil der Palmitinsäure stieg schon nach 0,5 Stunden stark an, fiel dann zunächst wieder ab, erreichte aber 48 Stunden nach Bestrahlungsende einen Höchstwert und sank nach 60 Stunden erneut bis weit unter den Ausgangswert.

Unter den Polyensäuren zeigte die Arachidonsäure die eindrucksvollsten Veränderungen. Nachdem ihr Anteil während der ersten 3 Stunden post radiationem nur geringe Schwankungen gezeigt hatte, sank er nach 6 Stunden merkbar ab, um danach wieder stark anzusteigen und nach 24 Stunden einen Wert zu erreichen, der mehr als das Doppelte des Ausgangs-

wertes betrug. Während der folgenden 24 Stunden kam es dann zu einem steilen Abfall des Arachidonsäureanteiles, dem ein neuerlicher starker Anstieg bei den nach 60 Stunden verendeten Tieren folgte. Ähnlich verhielten sich die anteilmässig weit geringer vorhandenen übrigen Polyensäuren.

Gemessen an ihrem Anteil an den Gesamtfettsäuren und an ihren Konzentrationsveränderungen scheint so die Arachidonsäure im Mittelpunkt der Erscheinungen zu stehen, welche durch ionisierende Strahlen in der Fettsäurezusammensetzung der Milz hervorgerufen werden. Es ist zu vermuten, daß diese mehrfach ungesättigte Fettsäure wichtige Funktionen bei den Reaktionen des Organismus bei der Strahlenkrankheit hat, eventuell im Sinne einer Schutzfunktion, was für den protektiven Charakter ungesättigter Fettsäuren beim Strahlensyndrom (GREGL 1960, MASGOOD und ASHIKAWA 1962) sprechen würde.

Das starke Ansteigen der Arachidonsäure 24 Stunden nach Bestrahlungsende kann bei dem uncharakteristischen Verhalten des entsprechenden Linolsäurewertes wohl nicht mit einer, im Organismus möglichen, Neubildung von Arachidonsäure aus Linolsäure erklärt werden, vielmehr scheint sie auf Grund eines vermehrten Bedarfs der Milz über das Blut zugeführt zu werden.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

Männliche Sprague-Dawley Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 225 Gramm wurden mit einer einmaligen Dosis von 1500 r ganzkörperbestrahlt, und je 5 Tiere nach 0,5, 3, 6, 12, 24, 48 Stunden getötet. Die restlichen Tiere verendeten nach 60 Stunden unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diarrhoe, nachdem sie in der Zeit davor bereits die Nahrungsaufnahme eingestellt hatten. Zur Erlangung von vergleichbaren Kontrollwerten wurden 5 Tiere einer Scheinbestrahlung ausgesetzt und 2 Stunden danach getötet.

Das mittlere Körpergewicht der Tiere nahm mit zunehmendem Abstand vom Bestrahlungszeitpunkt ab, ebenso zeigte sich eine Verkleinerung des zu untersuchenden Organes, der Milz, und damit eine Abnahme des Milzfrischgewichts und des Organtrockengewichts. Ein verstärkter Abfall des Milzfrischgewichts beim 60-Stunden-Wert bei gleichzeitigem Nichtabfall des entsprechenden Wertes des Organtrockengewichts wurde auf den vermehrten Wasserverlust des Organes vor dem Tode der Tiere zurückgeführt.

Die Gesamtlipoide zeigten, bezogen auf Milzfrischgewicht und Organtrockengewicht, eine Zunahme, die Gesamtfettsäuren ebenfalls.

Die Zusammensetzung der Gesamtfettsäuren - sie wurde gaschromatographisch ermittelt - erfuhr durch die Bestrahlung signifikante Veränderungen. Bei Bezug der Werte der einzelnen Fettsäuren auf das Organtrockengewicht zeigte sich mit zunehmendem Abstand vom Bestrahlungszeitpunkt nach einem anfänglichen Anstieg ein Absinken der Palmitinsäure nach 6 Stunden, dann ein neuerlicher Anstieg mit einem Höchstwert bei 48 Stunden, danach sank sie bei den nach 60 Stunden verendeten Tieren wieder stark ab. Grösseren Schwankungen war der

Anteil der Arachidonsäure unterworfen, der nach anfänglichen starken Absinken (nach 6 Stunden) bereits beim 24-Stunden-Wert auf über das Doppelte des Ausgangswertes anstieg, nach weiteren 24 Stunden wieder sehr niedrig war, um danach erneut stark anzusteigen. Ähnlich wie die Arachidonsäure verhielten sich auch die anteilmässig geringer vorhandenen anderen Polyensäuren.

Die Palmitoleinsäure, die Stearin- und die Ölsäure zeigten keine bemerkenswerten Veränderungen.

G. L I T E R A T U R

- ANSELL, G.B., HAWTHORNE, J.N.: Phospholipids. Elsevier Publ.Co.  
Amsterdam, London, New York (1964)
- BARBER, A.A.: Rad. Res. Suppl. 3, 205, (1963)
- BERNHARD, K.: Mitt. a.d. Gebiet d. Lebensmittel-  
unters. Hyg. 37, 58, (1946)
- Schweizer Med. Wochenschr., Bd.84/I  
(1954)
- BHATT, J.N., VERIKATASUBRAMANIAM, T.A. und VISWANATHAN, R.:  
Experientia, 16, 534, (1960)
- BURR, G.O.: Fed. Proc. 1, 224, (1942)
- EY, de, C.: Radiobiol. Rad.ther. 2, 293, (1961)  
- ref. in Zentralbl. Ges. Rad. 73, 236,  
(1962)
- CORNATZER, W.E., DAVISON, J.P., ENGELSTAD, O.D. und SIMONSON, C.:  
Rad. Res. Suppl. 1, 546-550, (1954)
- COSTACHEL, O., FUMICA, M., DRAGEN, V. und DUTU, R.:  
Oncol si Radiol. 1, 205-212, (1962)  
- ref. in Zentralbl. Ges. Rad. 82,  
Heft 2, 105, (1964)
- DEUEL, H.J.: The Lipids. Vol. 1-3, New York Intersc.  
Publ. (1951-57)

- EBERHAGEN,D.,KLEMPAY,I. und ZÖLLNER,N.: Strahlentherapie, 126,  
Heft 1, (1965)
- ENTENMAN,C.,NEVE,R.A.,SUPPLEE,H. und OLMSTEAD,C.A.: Arch.  
Biochem. Biophys. 59, 97, (1955)
- ERRERA,M.: Protoplasmalogia, 10, 3, Wien (1957)
- ERRERA,M.,FORRSEERG,A.: Mechanisms in Radiobiologie. Vol. II  
New York, London, (1960)
- ESNOUF,M.P.,ORD,M.G. und STOCKEN,L.A.: Intern. J. of Radiat.  
Biol. 3, (5), 459-466, (1961)
- GREEN,D.E.: Advances in Enzymol. 21, 73-130, (1959)
- GREENBERG,D.M.: Metabolic Pathways. Academic Press,  
New York, (1961)
- GREGL,A.: Strahlentherapie. Sonderband 46, 239, (1960)  
- ref. in Zentralbl. Ges. Rad. 69, 117,  
(1961)
- HEVESY,G.,DREYFUS,G.: Ark. Kemi 4, (22), 337-361, (1952)
- HORGAN,V.J.,PHILPOT,J.St.L.,PORTER,B.W. und ROODYN,D.B.:  
Biochem. J. 67, 551, (1957)
- KAPLAN,N.,LIPMANN,F.: J. Biol. Chem. 162, 745, (1946)
- KLENK,E.: Zschr. physiol. Chemie 291, 104, (1952)

- KLENK, E.: Fette und Lipide. In: B. Flaschenträger und E. Lehnartz, Physiologische Chemie. Bd. 1, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer (1951)
- LEE, Th. C., SALMEN, R. J., LOKEN, M. B. und MOSSER, D. G.: Rad. Res. Suppl. 17, 903-913, (1962)
- LOVERN, J. A.: The chemistry of lipids of biochemical significance, London, (1955)
- LÜCK, H., KOHN, R.: Experientia 17, 109, (1961)
- LUTWAK-MANN, C., GUNZ, F. N.: Biochem. J. (Brit.) 52, 346-364, (1952)
- LYNEN, F.: J. Cellular. Comp. Physiol. 54, Suppl. 6, 39-49, (1959)
- MASGOOD, M., ASHIKAWA, J. K.: Int. J. Rad. Biol. 4, 196, (1961)  
- ref. in Zentralbl. Ges. Rad. 74, 234, (1962)
- MEAD, J. F.: Science 115, 470, (1952)
- MURRAY, R. G.: Nat. Nucl. Energy Ser., Div. IV, Vol. 22/I, New York, (1948)
- NIKOLSKY, V. V., NEHOVALEVA, N. A. und CHUMAKOVA, L. A.: Med. Radiol. 5, (12), 13, Moskau, (1960)  
- ref. in Zentralbl. Ges. Rad. 69, 13, (1961)

- PROCTOR, B.E., HUO-PING PAM, und GOLDBLITH, S.A.:  
J. Amer. Oil Chem. Soc. 35, 1, (1958)
- SINCLAIR, H.M. Essential fatty acids. Butterworth,  
London, (1958)
- TÄUFEL, K., ZIMMERMANN, R. und HUBER, R.: Naturwissenschaften 47,  
355, (1960)
- WIEDERMANN, D., POSPICSIL, M.: Naturwissenschaften 45, 92, (1958)
- WILBUR, K.M., BERNHEIMER, F. und SHAPIRO, O.W.: Arch. Biochem. 24,  
305, (1949)
- ZHULANOVA, Z.J.: Nucl. Sc. Abstr. 16, 1482, (1962)
- ZHURAVLEV, A.J., COMOVA, M.A. und BENEVOLENSKY, V.N.:  
Medizinskaja Rad., 6, Heft 2, 46-51  
(1961)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. Seitz. Ebenfalls gilt mein Dank auch dem Leiter des Isotopen-Labors der Medizinischen Poliklinik, Herrn Privatdozenten Dr. D. Eberhagen, dessen Rat und Unterstützung mir eine grosse Hilfe waren.



## Lebenslauf

Am 6. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Fritz Mertin und seiner Gattin Margarethe, geb. Werner, in Essen geboren. Die Volksschule besuchte ich in Ingoldingen, Kr. Biberach/Riss, die Oberschule zunächst in Schussenried, später in Ravensburg, wo ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Wintersemester 1960/61 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, bestand nach 2 Semestern hier das Vorphysikum, nach 5 Semestern das Physikum und legte, ebenfalls in München, am 3.8.66 das medizinische Staatsexamen ab. Danach arbeitete ich zunächst für 2 Monate an der Fertigstellung meiner Doktorarbeit an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München, danach als Medizinalassistent an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Rinecker, München. Zur Zeit arbeite ich, nachdem ich im Frühjahr dieses Jahres noch für einige Zeit bei einem Landpraktiker tätig gewesen war, auf der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Moosburg/Obb.

Im Jahre 1962 heiratete ich die Medizinstudentin Brigitte Berndt. Unsere kleine Tochter Marië ist mittlerweile 4 Jahre alt; meine Frau legt zur Zeit das medizinische Staatsexamen ab.









